



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/454627/2016
EMA/H/C/002801

Riassunto destinato al pubblico

Zalmoxis

Linfociti T allogenei geneticamente modificati con un vettore retrovirale codificante per una forma troncata del recettore umano a bassa affinità del fattore di crescita nervoso (Δ LNGBFR) e la timidina chinasi del virus herpes simplex I (HSV-TK Mut2)

Questo è il riassunto della relazione pubblica europea di valutazione (EPAR) per Zalmoxis. Illustra il modo in cui l'Agenzia ha valutato il medicinale arrivando a raccomandarne l'autorizzazione nell'UE e le condizioni d'uso. Non ha lo scopo di fornire consigli pratici sull'utilizzo di Zalmoxis.

Per informazioni pratiche sull'uso di Zalmoxis i pazienti devono leggere il foglio illustrativo oppure consultare il medico o il farmacista.

Che cos'è e per che cosa si usa Zalmoxis?

Zalmoxis è un medicinale usato come trattamento aggiuntivo in pazienti adulti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT, un trapianto di cellule che possono svilupparsi in diversi tipi di cellule del sangue) da un donatore parzialmente compatibile (un cosiddetto trapianto aploidentico). Zalmoxis è usato in pazienti sottoposti a trapianto aploidentico a causa di gravi tumori del sangue, quali, ad esempio, alcune leucemie e linfomi. Prima di essere sottoposto a un trapianto, il paziente avrà ricevuto un trattamento per rimuovere le cellule esistenti dal midollo osseo, comprese le cellule tumorali e le cellule del sistema immunitario. Zalmoxis viene somministrato per contribuire a ristabilire il sistema immunitario del paziente dopo il trapianto.

Zalmoxis è un tipo di medicinale per terapia avanzata denominato "prodotto di terapia cellulare somatica", ossia un tipo di medicinale contenente cellule o tessuti che sono stati manipolati in modo da poter essere utilizzati per trattare, diagnosticare o prevenire una malattia. Zalmoxis contiene linfociti T



(un tipo di globulo bianco) che sono stati geneticamente modificati¹. Per ottenere Zalmoxis, i linfociti T del donatore del trapianto sono separati dal resto delle cellule nel trapianto. Questi linfociti T sono poi geneticamente modificati per includere un "gene suicida".

Essendo il numero dei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) basso, Zalmoxis è stato designato "medicinale orfano" (medicinale utilizzato in malattie rare) il 20 ottobre 2003.

Come si usa Zalmoxis?

Zalmoxis può essere ottenuto soltanto con prescrizione medica e il trattamento deve essere eseguito sotto il controllo di un medico esperto nel trattamento dei tumori del sangue che utilizzano il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT).

Zalmoxis è preparato per l'uso come medicinale paziente-specifico. Viene somministrato dopo un periodo di 21-49 giorni dal trapianto, ma solo se il trapianto non ha già ripristinato il sistema immunitario del paziente e se il paziente non ha sviluppato la malattia da trapianto contro l'ospite (che si verifica quando le cellule trapiantate attaccano il corpo).

Zalmoxis viene somministrato per infusione endovenosa (flebo) per una durata di 20-60 minuti, ogni mese per un massimo di quattro mesi, fino a quando i linfociti T circolanti raggiungono un certo livello. La dose di Zalmoxis dipende dal peso corporeo del paziente.

Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

Come agisce Zalmoxis?

Quando viene somministrato dopo il trapianto, Zalmoxis aiuta il paziente a costruire il sistema immunitario e pertanto contribuisce a proteggerlo dalle infezioni. Tuttavia i linfociti T presenti in Zalmoxis possono talvolta attaccare il corpo del paziente, provocando la malattia da trapianto contro l'ospite. Le cellule T in Zalmoxis hanno un gene suicida, che li rende suscettibili ai medicinali ganciclovir e valganciclovir. Se il paziente sviluppa la malattia da trapianto contro l'ospite, viene somministrato ganciclovir o valganciclovir, che uccide i linfociti T che hanno il gene suicida trattando in tal modo la malattia e prevenendone l'ulteriore sviluppo.

Quali benefici di Zalmoxis sono stati evidenziati negli studi?

Zalmoxis è stato studiato in uno studio principale condotto su 30 pazienti che sono stati sottoposti a trapianto aploidentico a causa di gravi tumori del sangue. In questo studio Zalmoxis non è stato confrontato con altre terapie. La misura principale dell'efficacia è stata il ripristino del sistema immunitario misurato da livelli ematici di linfociti T. Nel 77% dei pazienti trattati con Zalmoxis (23 su 30) il sistema immunitario è stato ripristinato. La malattia da trapianto contro l'ospite si è verificata in 10 pazienti ai quali è stato, in seguito, somministrato ganciclovir o valganciclovir, da solo o in combinazione con altri medicinali. Tutti i 10 pazienti sono guariti dalla malattia da trapianto contro l'ospite.

I dati dello studio principale sono stati inoltre combinati con i dati provenienti da un secondo studio in corso e le percentuali di sopravvivenza per i 37 pazienti trattati con Zalmoxis (23 dello studio principale e 14 dello studio in corso) sono state confrontate con quelle provenienti da una banca dati di 140 pazienti che sono stati sottoposti a trapianto aploidentico in passato. La percentuale di pazienti che

¹ Linfociti T allogenici geneticamente modificati con un vettore retrovirale codificante per una forma troncata del recettore umano a bassa affinità del fattore di crescita nervoso (Δ LNGFR) e la timidina chinasi del virus herpes simplex I (HSV-TK Mut2).

sono sopravvissuti dopo un anno è stata del 51% per i pazienti che hanno ricevuto Zalmoxis rispetto al 34-40% per i pazienti che non hanno ricevuto Zalmoxis.

Quali sono i rischi associati a Zalmoxis?

L'effetto indesiderato più comune di Zalmoxis (che può verificarsi in più di 1 paziente su 10) è la malattia acuta del trapianto contro l'ospite (condizione che si sviluppa entro circa 100 giorni dal trapianto). Quando si usa Zalmoxis, tale condizione può essere trattata con ganciclovir o valganciclovir.

Zalmoxis non deve essere somministrato a pazienti il cui sistema immunitario è stato ripristinato. Inoltre, non deve essere usato in pazienti che hanno già sviluppato la malattia del trapianto contro l'ospite che richiede trattamento.

Per l'elenco completo delle restrizioni e degli effetti indesiderati rilevati con Zalmoxis, vedere il foglio illustrativo.

Perché Zalmoxis è approvato?

Zalmoxis ha dimostrato di contribuire a ripristinare il sistema immunitario dei pazienti che sono stati sottoposti a trapianto aploidentico a causa di gravi tumori del sangue; questi pazienti dispongono di opzioni terapeutiche limitate e hanno una prognosi infausta. Il profilo di sicurezza di Zalmoxis è considerato accettabile. Il rischio principale è la malattia del trapianto contro l'ospite, tuttavia questa può essere trattata con successo con ganciclovir o valganciclovir, che uccidono i linfociti T presenti in Zalmoxis.

Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia ha deciso che, sebbene siano necessari ulteriori dati per determinarne l'entità, i benefici di Zalmoxis sono superiori ai rischi e ha raccomandato che ne venisse approvato l'uso nell'UE.

Zalmoxis ha ottenuto una "approvazione condizionata". Questo significa che in futuro saranno disponibili ulteriori informazioni sul medicinale, che la ditta è tenuta a fornire. Ogni anno l'Agenzia europea per i medicinali esaminerà le nuove informazioni disponibili e questo riassunto sarà aggiornato di conseguenza.

Quali informazioni sono ancora attese per Zalmoxis?

Poiché Zalmoxis ha ottenuto una "approvazione condizionata", la società che commercializza Zalmoxis fornirà i risultati di uno studio in corso condotto sui pazienti affetti da leucemia acuta ad alto rischio. Lo studio confronterà il trapianto aploidentico seguito da trattamento con Zalmoxis con il trapianto aploidentico contenente linfociti T seguito da trattamento con ciclofosfamide (un medicinale per prevenire l'insorgere della malattia del trapianto contro l'ospite) e con trapianto aploidentico senza linfociti T.

Quali sono le misure prese per garantire l'uso sicuro ed efficace di Zalmoxis?

La ditta che commercializza Zalmoxis fornirà materiale formativo rivolto agli operatori sanitari, con informazioni dettagliate sui rischi, tra cui la malattia del trapianto contro l'ospite, e su come usare il medicinale in modo corretto. La ditta inoltre raccoglierà i dati di tutti i pazienti trattati con Zalmoxis tramite la compilazione di un registro ed eseguirà il monitoraggio dei progressi dopo il trattamento per studiare la sicurezza e l'efficacia del farmaco a lungo termine.

Le raccomandazioni e le precauzioni che gli operatori sanitari e i pazienti devono osservare affinché Zalmoxis sia usato in modo sicuro ed efficace sono state riportate anche nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo.

Altre informazioni su Zalmoxis

Per la versione completa dell'EPAR di Zalmoxis consultare il sito web dell'Agenzia: [ema.europa.eu/Find/medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find/medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports). Per maggiori informazioni sulla terapia con Zalmoxis, leggere il foglio illustrativo (accluso all'EPAR) oppure consultare il medico o il farmacista.

Il riassunto del parere del comitato per i medicinali orfani relativo a Zalmoxis è disponibile sul sito web dell'Agenzia: [ema.europa.eu/Find/medicine/Human medicines/Rare disease designation](http://ema.europa.eu/Find/medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designation).